



**Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Departamento de Nutrição**

Projeto de Pesquisa Científica

Deficiência de vitamina D em gestantes e fatores associados: uma revisão narrativa

Kameni Kuhn Soares – 15/0157096

**Brasília
Julho/2019**

Deficiência de vitamina D em gestantes e fatores associados: uma revisão narrativa

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Universidade de Brasília
– UnB como requisito parcial para a
conclusão do curso de Nutrição.

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia
Borges Botelho.

**Brasília
Julho/2019**

AGRADECIMENTOS

Uma das partes mais difíceis de escrever foi o agradecimento, pois eu tive o privilégio de contar com uma enorme rede de apoio ao longo desses quatro anos de Universidade de Brasília, e esquecer de agradecer alguém seria muito injusto. Mas vamos lá.

Em primeiro lugar gostaria de agradecer a Deus e a minha família, que me deram força para caminhar ao longo da graduação. A minha filha Helena pela força que despertou em mim e que me encorajou desde antes de nascer, meu amado marido David, que me apoia e me incentiva em tudo que eu faço, me ajudou a segurar os momentos mais difíceis e quem está sempre ao meu lado. Aos meus pais, Ana e Marcos, minha base, razões dos meus valores, que vibram e me incentivam a todo passo dado. A minha irmã Taíta, que está sempre me motivando e torcendo por mim. A minha sogra Mariana, por todo incentivo e cuidado. Ao meu sogro Ruy, que faleceu no meu primeiro semestre de UnB, mas que me incentivava e apoiava como um pai deve incentivar e apoiar uma filha. As minhas melhores amigas, a família que escolhi, Fernanda, Pati e Marina, que ao longo desses anos tiveram paciência e compreensão sobre a correria da rotina de estudos, estágios e família atrelado a minha ausência em suas vidas. Agradeço imensamente a todos vocês pela paciência, pelo amor, pelo apoio e, principalmente, por sempre acreditarem em mim.

Gostaria de agradecer minha querida orientadora, que além de ser uma excelente mentora, é uma inspiração, uma professora extraordinária, alguém que enxerga os alunos e que consegue transmitir seu conhecimento e carinho a quem almeja aprender. Um ser humano lindo e raro nos dias de hoje.

Agradeço a todas as amigas, colegas e professores que me inspiraram, me apoiaram e compartilharam o que alguém tem de mais valioso, seu conhecimento e seu coração comigo. Minhas amigas/colegas Isis, Ananda, Julinha, Carol, Fernanda, Renata, Jhessica, Amanda, vocês foram essenciais para que eu conseguisse chegar onde cheguei com mais leveza.

E por último, e não mais importante, agradeço a minha amada UnB, universidade onde eu sempre sonhei em estudar, que me acolheu e que mesmo com todas as dificuldades me completou e me fez sentir maior e realizada.

E nesse espetáculo que é a vida, todos exerceram seus papéis para que tudo ocorresse lindamente e perfeitamente como deveria ser. Agradeço por tudo que foi compartilhado comigo ao longo dessa trajetória.

“A vida é para quem é corajoso o suficiente para se arriscar e humilde o bastante para aprender”

Clarice Lispector

RESUMO

A deficiência de vitamina D é considerada uma epidemia mundial. Em gestantes a prevalência da hipovitaminose D é alta e pode ocorrer pela exposição solar inadequada, alimentação não balanceada, latitude, uso excessivo de protetor solar, vestimentas que cobrem o corpo e estado nutricional pré - gestacional. Este trabalho tem como objetivo revisar algumas das consequências que a deficiência de vitamina D pode trazer para a gestante e para o lactente, bem como as possíveis causas associadas a essa deficiência. Para realização da revisão narrativa foram utilizadas as bases eletrônicas de dados do PubMed, Scielo e Google Scholar para busca dos artigos, no período entre janeiro a junho de 2019. Entre os trabalhos encontrados foram selecionados estudos observacionais, ensaios clínicos, artigos de revisão, metanálises, consensos e manuais técnicos. A partir de estudos observacionais foi possível observar que a hipovitaminose D está associada ao aumento do risco de pré - eclâmpsia, raquitismo e distúrbios neurocognitivos. Entretanto, faz-se necessário um número maior de estudos clínicos para constatar o real efeito de uma suplementação, uma vez que outros fatores podem ter influência na ocorrência dessas doenças.

Palavras – chave: vitamina D, deficiência de vitamina D, gravidez.

ABSTRACT

Vitamin D deficiency is considered a worldwide epidemic. In pregnant women the prevalence of hypovitaminosis D is high and may occur due to inadequate sun exposure, unbalanced diet, latitude, excessive use of sunscreen, clothing that covers the body and pre - gestational nutritional status. This study aims to review some of the consequences that vitamin D deficiency can bring to the pregnant woman and the infant, as well as the possible causes associated with this deficiency. The electronic databases of PubMed, Scielo and Google Scholar were used to search the articles in the period between January and June 2019. Observational studies, clinical trials, review articles, meta-analyzes, consensus and technical manuals were selected among those essays. From observational studies, it was possible to observe that hypovitaminosis D is associated with an increased risk of preeclampsia, rickets and neurocognitive disorders. However, a larger number of clinical studies are required to verify the true effect of supplementation, other factors may influence the occurrence of these diseases.

Keywords: vitamin D, vitamin D deficiency, pregnancy.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1A. Foto biossíntese de vitamina D

FIGURA 1B. Metabolismo da vitamina D após ingestão alimentar

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Recomendações de micronutrientes para gestantes

TABELA 2. Estudos que demonstraram a relação entre a deficiência de vitamina D e a pré-eclâmpsia

TABELA 3. Prevalência de hiperglicemia na gravidez em mulheres com idade entre 20-49 anos por região.

TABELA 4. Estudos que demonstraram a relação entre a deficiência de vitamina D e diabetes gestacional

TABELA 5. Estudos que demonstraram a relação entre a deficiência de vitamina D e raquitismo

TABELA 6. Estudos que demonstraram a relação entre a deficiência de vitamina D e parto prematuro

TABELA 7. Estudos que demonstraram a relação entre a deficiência de vitamina D e a deficiência intelectual e autismo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 METODOLOGIA.....	11
3 REVISÃO NARRATIVA	12
3.1 GESTAÇÃO X NECESSIDADE NUTRICIONAL	12
3.2 VITAMINA D	14
3.3 IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D NA GESTAÇÃO	18
3.3.1 VITAMINA D E PRÉ-ECLÂMPsia	18
3.3.2 VITAMINA D E DIABETES GESTACIONAL	21
3.4 IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D PARA O FETO.....	23
3.4.1 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E RAQUITISMO	23
3.4.2 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E PARTO PREMATURO	25
3.4.3 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D, DEFICIÊNCIA INTELECTUAL E AUTISMO.....	26
3.5 FATORES ASSOCIADOS À DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D.....	28
4 CONCLUSÃO.....	30
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

1 INTRODUÇÃO

A deficiência de vitamina D é considerada uma epidemia mundial (NAEEM, 2010; PALACIOS, 2014; HOLICK, 2017). Estudos realizados em diversos países indicam que a prevalência da hipovitaminose D em gestantes varia de 15 a 84% (JAVOID, 2006; HOLMES, 2009; VILJAKAINEN, 2010; NARCHI, 2010; JAIN, 2011).

Devido à alta prevalência de deficiência dessa vitamina em gestantes, diversos estudos foram conduzidos no intuito de compreender as possíveis causas e consequências da hipovitaminose D nesta população (BAKER, 2011; HOLICK, 2007; HOLLIS, 2011; JAIN, 2011; GERNAND, 2016).

Estudos realizados em diferentes países sugerem que a hipovitaminose D em gestantes seja multifatorial, incluindo fatores como exposição solar insuficiente ou ausente, uso regular de protetor solar, localização geográfica, pigmentação da pele, hábitos culturais e dieta deficiente em vitamina D (DAWODU, 2012; HOLLIS, 2011; NARCHI, 2010; VINKHUYZEN, 2017; TRIPKOVIC, 2012).

A síntese cutânea de vitamina D é responsável por suprir 90% das necessidades dessa vitamina no organismo. Logo, a exposição solar em horários inadequados ou por tempo insuficiente (DAWODU, 2013) pode colaborar para a alta prevalência de insuficiência de vitamina D até mesmo em países ensolarados (MOUSA, 2019). Essa deficiência pode acarretar prejuízos não só para a mãe, mas também para o bebê (DAWODU, 2007; HOLICK, 2006; MOUSA, 2019).

Além disso, a hipovitaminose D pode ser determinante para saúde da criança até a vida adulta. Logo, conhecer os possíveis desfechos provenientes da deficiência de vitamina D e garantir um bom estado nutricional pré – gestacional pode garantir a saúde da gestante e do lactente e também ter efeito protetor contra as doenças crônicas não transmissíveis na fase adulta (HOLICK, 2007; HOSSEIN, 2012; HOSSEIN, 2013).

Portanto, o objetivo deste trabalho é revisar algumas das consequências que a deficiência de vitamina D pode trazer para a gestante e para o lactente, bem como as possíveis causas associadas a essa deficiência.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa desenvolvida entre janeiro a junho de 2019. Para a seleção dos artigos foi utilizada as bases eletrônicas de dados do *PubMed*, *Scielo* e *Google Scholar*, em sua maioria foram considerados artigos publicados nos últimos 10 anos (artigos mais recentes sobre o assunto), e 20 anos ou mais para conceitos de grande notoriedade ou consenso.

Para busca foram utilizados os seguintes descritores: *Pregnancy, vitamin D, Vitamin D deficiency, insufficiency Sunlight; Rickets and Vitamin D2, Vitamin D3, 25-hydroxyvitamin D, autism spectrum disorder, Neonatal, language development; cognitive development; prenatal nutrition; gestational diabetes; pre-eclampsia; rickets*. Para combinar os itens pesquisados foi utilizado os operadores booleanos 'and,' 'or' e 'and not'.

Entre os trabalhos encontrados foram selecionados 82 documentos, sendo artigos originais, de revisão, metanálises, manuais técnicos e consensos. Desses 82 documentos 31 são estudos observacionais, 3 são ensaios clínicos, 2 são metanálises, 2 são manuais técnicos, 3 são consensos e 41 são artigos de revisão.

3 REVISÃO NARRATIVA

3.1 GESTAÇÃO X NECESSIDADE NUTRICIONAL

A gestação envolve mudanças sociais, econômicas e fisiológicas. Em um período de nove meses, o corpo da gestante passa por modificações extremas, e essas modificações têm um impacto direto no metabolismo da mãe (FAGEN, 2002). Durante esse período, as necessidades de ingestão de macronutrientes e micronutrientes aumentam consideravelmente, uma vez que um novo organismo complexo e completo se forma no interior do útero da mulher que o gera (COSTA, 2010).

Existem quantidades específicas recomendadas de carboidrato, lipídeos, proteína e micronutrientes (**tabela 1**) para suprir as necessidades do metabolismo da gestante, uma vez que há o risco de inadequação de ingestão por conta do aumento das necessidades nutricionais (BELARMINO, 2009).

Em relação aos micronutrientes, no primeiro trimestre, a necessidade de ácido fólico é maior para garantir a formação adequada do tubo neural (IMBARD, 2013). Além disso, ocorre um aumento também das necessidades de cálcio e vitamina D, os quais são responsáveis pelo depósito e fixação de cálcio necessários para a mineralização óssea, desde o início da formação do feto. Cerca de 2 a 3 mg/ dia de cálcio são acumulados na estrutura esquelética do feto nos primeiros três meses (MULLIGAN, 2010).

Já no segundo trimestre, além do cálcio e da vitamina D, observa-se um aumento na necessidade de alimentos fonte de vitamina C (alimentos cítricos como acerola, laranja, limão), micronutriente que atua na síntese de colágeno (componente da pele, ossos, cartilagem, vasos sanguíneos), melhora o sistema imunológico e potencializa a absorção de ferro e do magnésio. A vitamina B6 também é um nutriente muito importante nessa fase da gestação, pois atua no crescimento e ganho de peso fetal. Já o ferro é um mineral importante na prevenção da anemia fetal e materna uma vez que atua na síntese de hemoglobina, proteína que transporta oxigênio pelo sangue (TRUMBO, 2001; VITOLO, 2008).

No terceiro e último trimestre, a necessidade do suprimento adequado de cálcio e vitamina D é ainda mais importante, pois além de atuarem na mineralização óssea, possuem outras funções como a homeostase da pressão arterial, dos batimentos cardíacos e das contrações musculares (KHAING, 2017). O cálcio também irá contribuir no pós – parto, atuando junto a outros componentes na produção do leite (MULLIGAN, 2010).

Portanto, a ingestão adequada de determinados micronutrientes é indispensável para prevenir diversas complicações durante a gestação e a ingestão insuficiente, além de comprometer a saúde materna, pode também ocasionar em um parto prematuro e comprometer a saúde do feto. No entanto, apenas a suplementação de ácido fólico e ferro são estimuladas durante o pré-natal em alguns países (BRASIL, 2005; ARANDA, 2011; FRIEDRISCH, 2017). Logo, se a gestante não tiver um acompanhamento adequado, aumenta-se o risco de deficiência nutricional.

Tabela 1 – Recomendações de micronutrientes para gestantes entre 19 e 50 anos. *DRI (Dietary Reference Intakes) para mulheres adultas e gestantes, segundo a Food and Nutrition Board e o Institute of Medicine, da Academia Nacional de Ciências dos EUA. Fonte: IOM, 2011.

Micronutriente	Recomendação*
Vitamina A	700 ug/dia
Vitamina C	85 mg/dia
Vitamina D	15 ug/dia
Vitamina E	15 mg/dia
Vitamina K	90 ug/dia
Ácido fólico	600 ug/dia
Vitamina B12	2,6 ug/dia
Ferro	27/dia
Magnésio	350 mg/dia
Fósforo	700 mg/dia
Cálcio	1000 mg/dia

3.2 VITAMINA D

A vitamina D é um hormônio esteroide lipossolúvel que pode ser obtido por produção endógena (**figura 1A**) ou pela dieta (**figura 1B**). Pode ser encontrada como ergocalciferol (vitamina D₂) ou colecalciferol (vitamina D₃). O colecalciferol está presente em alimentos de origem animal como atum, determinadas espécies de salmão, arenque, carne bovina, ovos e leites integrais (HOLICK, 2007). Já a ergocalciferol pode ser encontrada em cogumelos frescos ou desidratados (MAEDA, 2014).

A síntese endógena de vitamina D ocorre por meio da ação da luz solar sobre a epiderme (**figura 1A**). Quando os raios solares ultravioleta B (UVB) entram em contato com a pele ocorre a conversão do 7-deidrocolesterol a colecalciferol ou vitamina D₃. O tempo de exposição para a produção de vitamina D varia de indivíduo para indivíduo, sendo a cor da pele e uso de protetor solar fatores que podem interferir na síntese (PETERS, 2014; KAUSHAL, 2013). A vitamina D₃, proveniente da fonte exógena (**figura 1B**) e endógena, é convertida a 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] ou calcidiol no fígado e essa é forma da vitamina D circulante no organismo. O calcidiol, por sua vez, interage no rim com a 1 α -hidroxilase formando a 1,25-dihidroxivitamina D₃ [1,25(OH)₂D] ou calcitriol, que é a forma funcional da vitamina D (HOLICK, 2007; PETERS, 2014).

Cerca de 90% da vitamina D necessária para o organismo é proveniente da síntese endógena e os outros 10% podem ser obtidos por meio da ingestão alimentar. Esse micronutriente tem papel fundamental na manutenção da homeostase do cálcio e no desenvolvimento e preservação dos ossos (HOLICK, 2007; VAN DRIEL, 2006).

A forma funcional da vitamina D [1,25(OH)₂D] pode agir a nível intestinal aumentando a absorção de cálcio ou pode agir a nível ósseo aumentando a reabsorção de cálcio quando os níveis desse micronutriente estão reduzidos (NIZAMI, 2019).. Como consequência da redução do cálcio sérico, há um aumento da secreção de paratormônio (PTH), liberado pela paratireoide, que, juntamente com o [1,25(OH)₂D], estimula o aumento da reabsorção de cálcio a nível renal e ósseo (WAYHS, 2011). O aumento do PTH também estimula a síntese de calcitriol (1,25 hidroxivitamina D₃) nos

rins, contribuindo para o restabelecimento da homeostase da vitamina D no organismo (NIZAMI, 2019).

Na gestação, os requerimentos de vitamina D estão aumentados em função da formação óssea do feto e da regulação da pressão arterial e dos batimentos cardíacos materno (ANDERSON, 2005; ATKINS, 2007; KOGAWA, 2010). A detecção de suficiência ou deficiência de vitamina D é realizada por meio da avaliação dos níveis séricos de calcidiol (HOLICK, 2007) e é de extrema relevância para a manutenção da saúde materna e fetal.

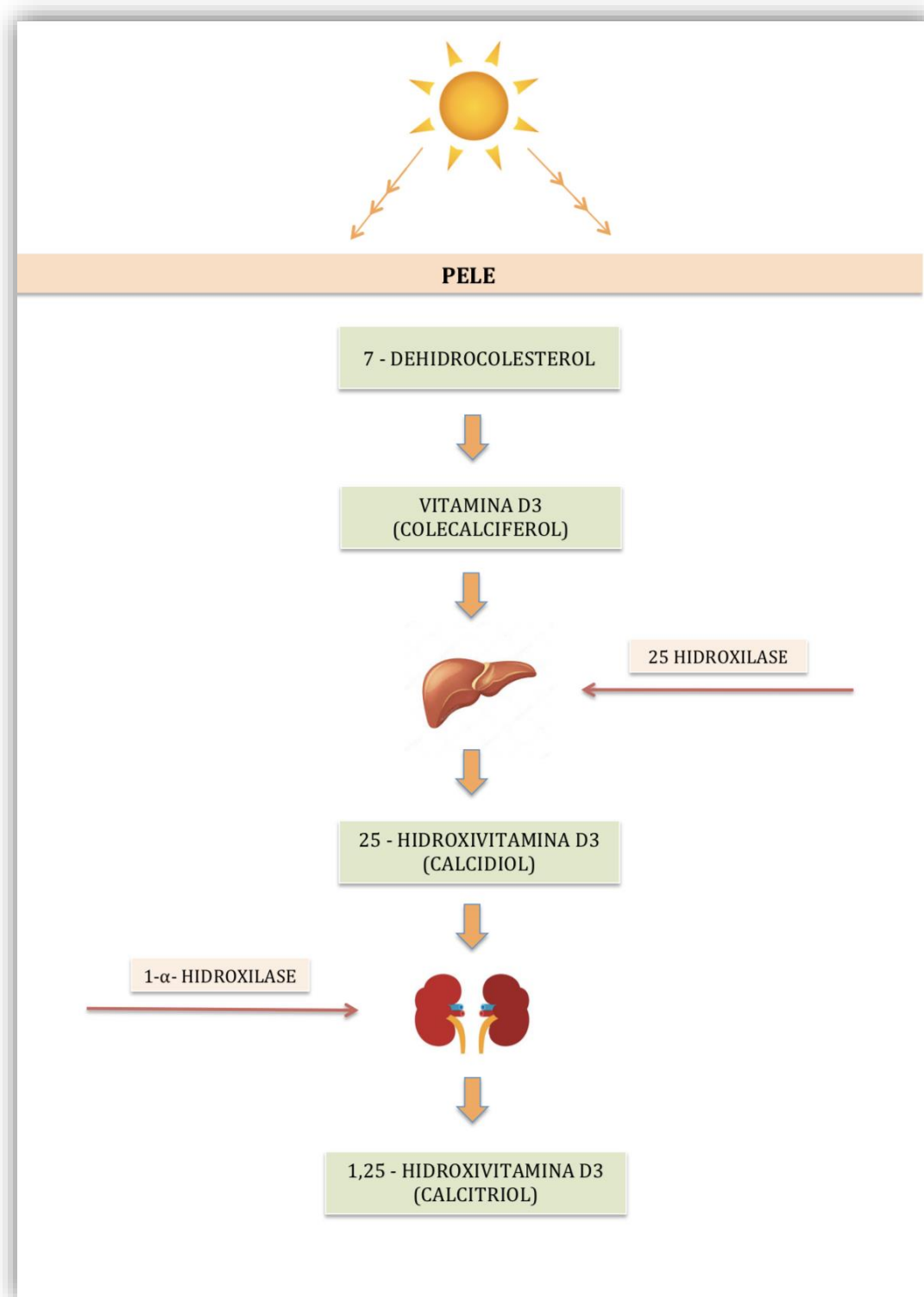


Figura 1A: Foto biossíntese de vitamina D (adaptação de PETERS, 2014).

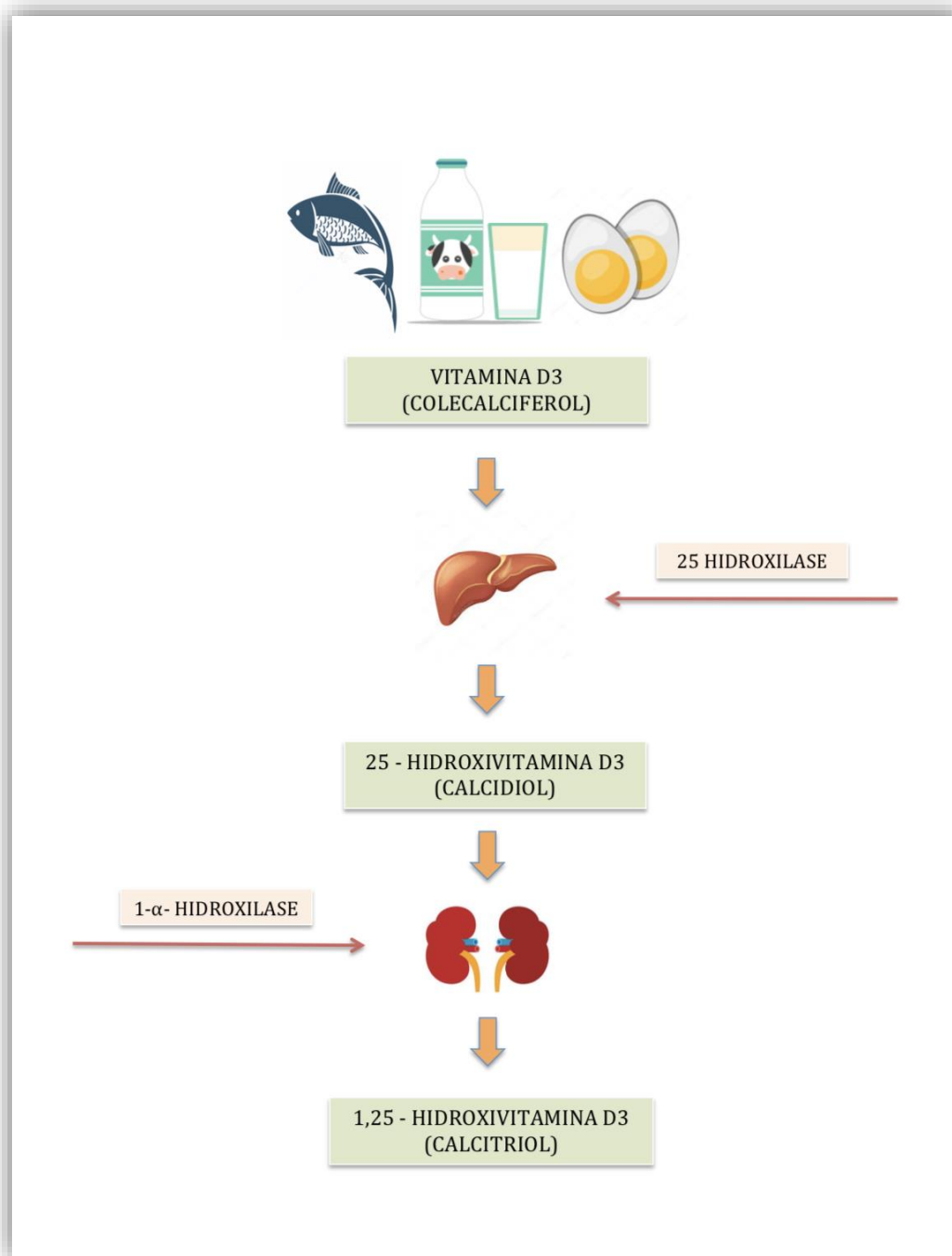


Figura 1B: Metabolismo vitamina D após ingestão alimentar (adaptação de PETERS, 2014).

3.3 IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D NA GESTAÇÃO

A vitamina D possui importantes funções durante a gestação, como o desenvolvimento saudável do cérebro do feto, o fortalecimento ósseo (materno e fetal), a prevenção do parto prematuro, a prevenção da ocorrência da pré – eclâmpsia e o fortalecimento do sistema imunológico da gestante e do feto (DAWODU, 2013). Contudo, alguns estudos demonstraram que o estado nutricional e os níveis de vitamina D no período que antecede a gestação também são determinantes para uma gestação saudável (DAWODU, 2013; JAIN, 2011; MAEDA, 2014). Portanto, é imprescindível que o estado nutricional da mulher seja avaliado mesmo antes da concepção, e caso fosse necessário, seja realizada a suplementação de vitamina D antes do início da gestação (MAEDA, 2014).

Para a gestante, a carência de vitamina D pode também aumentar o risco de pré-eclâmpsia, infecções bacterianas devido a baixa imunidade, resistência à insulina e diabetes gestacional (VINKHUYZEN, 2017).

3.3.1 VITAMINA D E PRÉ-ECLÂMPسيا

A pré – eclâmpsia caracteriza-se pelo aumento da pressão arterial durante a gestação (BRASIL, 2010) e é considerada uma doença grave, uma vez que pode ser fatal para mãe e para o feto (PERES, 2018).

A deficiência de vitamina D durante a gestação pode contribuir para uma redução dos níveis séricos de cálcio, o que ativa a secreção do paratormônio (PTH)) (FRITSCH, 1998; KHAING, 2017). O aumento da concentração de PTH, por sua vez, leva a uma maior contração das células musculares lisas do coração e por conseguinte a vasoconstrição, ocasionando o aumento da pressão arterial (PERES, 2018; KHAING, 2017).

Em um estudo caso controle realizado em Pittsburgh (EUA) (BONAR, 2007), foram coletados os soros de 1198 mulheres, nulíparas, sem doenças crônicas não transmissíveis e com menos de 22 semanas de gestação, pacientes do Hospital Magee - Womens, entre 1997-2001. Das 1198 participantes, foram selecionadas 274 no total, sendo 55 casos de pré-eclâmpsia e 219 controles. Concentrações séricas de 25(OH)D no início da gravidez foram significativamente menores nas mulheres que desenvolveram pré-eclâmpsia em comparação com controles. O estudo demonstrou que concentrações séricas de 25(OH)D abaixo 50 nmol/L aumentaram em duas vezes o risco de pré-eclâmpsia nas gestantes (BONAR, 2007).

Em uma outra coorte realizada pela Universidade da Carolina Do Norte, no período de 2004 a 2008, 3992 mulheres, também com gestação única e sem doenças crônicas, participaram da pesquisa e 204 voluntárias gestantes sem complicações foram o controle. Do total da amostra, 51 gestantes tiveram pré – eclâmpsia grave. Logo, o estudo relata que a deficiência de vitamina D pode aumentar o risco de pré-eclâmpsia (BAKER, 2010)

As evidências científicas encontradas demonstram associação entre a deficiência de vitamina D e o risco de pré – eclâmpsia. Contudo os resultados encontrados são provenientes apenas de estudos observacionais (**tabela 2**) sendo necessária a condução de estudos clínicos que investiguem a real influência da suplementação de vitamina D sobre a saúde da gestante e do feto.

Tabela 2. Estudos que demonstraram a relação entre a deficiência de vitamina D e a pré-eclâmpsia

Fonte	País	Tipo de estudo	População	Tempo	Conclusão
Bodnar et al (2007)	Estados Unidos	Caso – Controle	Mulheres com gestação única (n = 274: 55 com pré-eclâmpsia e 219 controles).	22 semanas até o parto	A deficiência materna de vitamina D pode ser um fator de risco para o surgimento de pré-eclâmpsia.
Baker et al (2010)	Estados Unidos	Caso – Controle	Mulheres com gestação única (n = 241 mulheres: 43 com	-	A deficiência de vitamina D na gestação materna foi associada ao

			pré-eclâmpsia e 198 controles).		aumento do risco de pré-eclâmpsia grave. A deficiência de vitamina D pode ser um fator de risco modificável para pré-eclâmpsia grave.
Xu et al (2014)	Estados Unidos	Estudo Retrospectivo de uma Coorte	Gestantes com pré-eclâmpsia (n = 100) e gestantes normotensas (n = 100).	--	A deficiência de vitamina D em gestante, no terceiro trimestre de gestação, está associada ao risco de pré-eclâmpsia.
Abedi et al (2014)	Irã	Caso - Controle	Gestantes com pré-eclâmpsia (n = 59) e gestantes saudáveis.	--	A deficiência de vitamina D tem uma relação estatisticamente significativa com pré-eclâmpsia.
Bodnar et al (2014)	Estados Unidos	Caso Coorte	Gestantes saudáveis (n= 2986) e Gestantes com pré - eclâmpsia (n = 717).	--	A deficiência materna de vitamina D pode ser um fator de risco para pré-eclâmpsia grave.
Baca et al (2016)	Estados Unidos	Caso - Controle	Gestantes selecionadas aleatoriamente saudáveis ou com pré - eclâmpsia (n= 2327) e outras gestantes com pré - eclâmpsia (n = 650).	--	A deficiência de vitamina D aumenta o risco pré-eclâmpsia leve e grave.

3.3.2 VITAMINA D E DIABETES GESTACIONAL

A diabetes gestacional é caracterizada por um aumento dos níveis de glicose no sangue ($> 140\text{mg/dL}$), e é detectada por meio do exame da curva glicêmica a partir da 20ª semana (OPAS, 2016). Essa doença é multifatorial, o que significa que diversos fatores (excesso de peso, histórico familiar de diabetes, idade, diabetes gestacional anteriormente) podem levar a diabetes gestacional (HOD, 2015).

A vitamina D pode influenciar o metabolismo da glicose, uma vez que participa do controle da secreção de insulina. O calcitriol, forma ativa da vitamina D, tem a capacidade de interagir com os receptores de vitamina D presentes nas células β do pâncreas e estimular a secreção de insulina (MITRI, 2014). Logo, a deficiência de vitamina D pode levar a uma menor secreção de insulina, contribuindo para o surgimento do diabetes durante a gestação.

A Organização Pan-americana da Saúde (OPAS, 2016) afirma que, no Brasil, a prevalência de diabetes gestacional é de aproximadamente 18% na população brasileira, segundo a reanálise do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional. A Federação Internacional de Diabetes, composta por regiões da África, Europa, Oriente Médio e Norte da África, América do Norte e Caribe, América do Sul e Central, Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental, realizou em 2017 uma estimativa da prevalência da hiperglicemia na gestação (**tabela 3**).

Nos Estados Unidos, um caso – controle realizado com 57 gestantes (caso) com diabetes gestacional e 114 gestantes (controle) sem diabetes gestacional demonstrou que aproximadamente 33% dos casos de diabetes gestacional em comparação com 14% do grupo controle tinham baixas concentrações de $25(\text{OH})\text{D}$ (ZHANG, 2009). Os autores do estudo afirmaram que a deficiência de vitamina D foi associada a um risco aumentando de diabetes gestacional.

Em contrapartida, outros estudos observacionais (**tabela 4**) não encontraram associação entre a deficiência de vitamina D e o risco de diabetes gestacional, contudo, reconhecem a importância de manter níveis adequados de vitamina D durante a gestação (HAMILTON, 2010; GUSTAFSSON, 2017).

Tabela 3.. Prevalência de hiperglicemia na gravidez em mulheres com idade entre 20-49 anos por região.
Fonte adaptada Cho et al, 2017.

Região	Prevalência (%)
África	10
Europa	14
Oriente Médio e Norte da África	18
América do Norte e Caribe	12
América Central e do Sul	12
Sudeste Asiático	27
Pacífico Ocidental	12

Tabela 4. Estudos que demonstraram a relação entre a deficiência de vitamina D e diabetes gestacional

Fonte	País	Tipo de estudo	População	Tempo	Conclusão
Zhang et al (2009)	Estados Unidos	Caso - Controle	Gestantes com diabetes gestacional (n=57) e gestantes sem diabetes gestacional controle (n=114).	-	A deficiência de vitamina D em gestante está associada ao risco elevado de diabetes gestacional.
Clifton Blight et al (2009)	Austrália	Prospectivo	Gestantes (n=264).	-	Baixos níveis de vitamina D não foram associados ao risco de diabetes gestacional.
Hamilton et al (2010)	Estados Unidos	Estudo transversal	Gestantes (n=559).	-	A diabetes gestacional não foi associada a deficiência de vitamina D em gestantes.
Gustafsson et al (2017)	Noruega	Estudo longitudinal	Gestantes (n=855).	2º e 3º trimestres de gestação	Não encontrou associação entre a hipovitaminose D e diabetes gestacional.

3.4 IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D PARA O FETO

Ao longo dos trimestres de gestação, o organismo da gestante é capaz de se adaptar as necessidades do feto. Se o feto necessitar de mais cálcio, por exemplo, o metabolismo da mãe reduz a excreção urinária e aumenta a absorção intestinal de cálcio. Sendo assim, se houver uma maior demanda de cálcio, haverá uma maior demanda de vitamina D, que será responsável pela fixação do cálcio no esqueleto (HEWINSON, 2010).

Além da saúde óssea, a vitamina D tem um papel relevante na programação fetal (MCMILLEN, 2008). O desenvolvimento do feto ocorre de acordo com as condições (ambientais e nutricionais) intrauterinas nas quais ele está submetido, condições estas que são capazes de modificar a expressão dos genes (MCMILLEN, 2008; JANG, 2014). A programação fetal diz respeito a capacidade do feto de se adaptar e se desenvolver fisiologicamente da melhor maneira possível. A vitamina D é um dos micronutrientes que se destaca pela capacidade de modificar a programação metabólica do feto (HOSSEIN, 2012). Além disso, por meio do fortalecimento do sistema imunológico e da maturação dos pulmões, a vitamina D pode também exercer efeito protetor contra infecções do trato respiratório (HOSSEIN, 2013), reduzindo alergias na primeira infância, na saúde a longo prazo e na prevenção de doenças crônicas na vida adulta (HOLICK, 2007; HOSSEIN, 2012).

3.4.1 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E RAQUITISMO

O raquitismo caracteriza-se pela mineralização óssea defeituosa na infância. Uma das causas do raquitismo é a deficiência de vitamina D (HOLICK, 2008). Como a vitamina D auxilia na fixação do cálcio nos ossos, sua deficiência pode contribuir para uma composição óssea inadequada e ao longo dos anos proporcionar uma configuração esquelética que resulta em escoliose, retardo do crescimento, dores musculares e fadiga muscular (MISRA, 2008).

Em um estudo (**tabela 5**) realizado no Brasil entre 2011 e 2012, com 226 em 226 puérperas e 226 recém-nascidos, pesquisadores relacionaram a deficiência de vitamina D materna com a deficiência de vitamina D em recém-nascidos o que expõe os bebês ao risco de raquitismo. (PRADO, 2015).

Dois ensaios clínicos (**tabela 5**) relataram sobre a eficácia da suplementação de vitamina D e cálcio combinados. Um dos estudos afirma que apesar da deficiência da vitamina D, devido a exposição inadequada ao sol, ser o fator etiológico mais relevante para o raquitismo, a ingestão inadequada de cálcio também contribui para este problema, logo, a suplementação contendo os dois micronutrientes é mais eficaz (KUTLUK, 2002).

Tabela 5. Estudos que demonstraram a relação entre a deficiência de vitamina D e raquitismo

Fonte	País	Tipo de estudo	População	Tempo	Conclusão
Kutluk et al (2002)	Turquia	Ensaio Clínico	Lactentes (n=42) que foram separados em 3 grupos	1 mês	A suplementação de vitamina D é mais eficaz quando combinada com cálcio e não isoladamente.
Agarwal et al (2010)	Índia	Prospectivo	Puérperas (n=179) e Bebês (n=179)	6 meses	Das crianças amamentadas exclusivamente por mães com hipovitaminose D, 16,49% das crianças desenvolveram raquitismo.
Aggarwal et al (2012)	Índia	Ensaio Controlado Randomizado	Crianças de 6 meses a 5 anos de idade (n=67)		A suplementação de vitamina D é mais eficaz quando combinada com cálcio e não isoladamente.
Prado et al (2015)	Brasil	Transversal	Puérperas (n=226) e Recém-nascidos (n=226)	1 ano	A deficiência de vitamina D materna foi relacionada com a exposição dos bebês ao risco de raquitismo.

3.4.2 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E PARTO PREMATURO

De acordo com Bittar et al. 2007, o parto prematuro é definido pelo nascimento anterior a 37^a semana de gestação. Um dos fatores que pode influenciar na ocorrência do parto prematuro é a deficiência de vitamina D, uma vez que essa vitamina possui propriedades anti inflamatória e antioxidante (BODNAR, 2014). Logo, a carência desse micronutriente pode promover déficit no sistema imune, o que pode aumentar o risco de infecções e, conseqüentemente, um parto prematuro (BODNAR, 2013).

Os estudos demonstrados na **tabela 6** não encontraram associação entre os baixos níveis séricos de de 25(OH)D e o parto prematuro. Alguns fatores que podem ter inteferido na interpretação do desfecho devem ser analisados cuidadosamente, como a especificidade das populações escolhidas, mães com histórico anterior de parto prematuro (THORP, 2012), mulheres com risco aumentado de pré – eclâmpsia (BACA, 2016).

Tabela 6. Estudos que demonstraram a relação entre a deficiência de vitamina D e parto prematuro

Fonte	País	Tipo de estudo	População	Tempo	Conclusão
Shand et al (2010)	Estados Unidos	Prospectivo	Gestantes (n=221).	9 meses	Não houve associação entre baixos níveis de vitamina D na primeira metade da gestação e parto prematuro.
Fernandez-Alonso et al (2012)	Espanha	Transversal	Gestantes (n=446).	11 meses	Não houve associação entre baixos níveis de vitamina D e risco de parto prematuro.
Baker et al (2011)	Estados Unidos	Caso – Controle	Gestantes (n=160) sendo 40 casos e 120 controles.	5 anos	Não encontraram associação entre os baixos níveis de 25 (OH) D e o risco de parto prematuro.

Shibata et al (2011)	Irã	Prospectivo	Gestantes (n=93).	1 ano	Não foi possível afirmar que a hipovitaminose D aumenta o risco de parto prematuro.
Thorp et al (2012)	Estados Unidos	Caso - Controle	Casos de parto prematuro (n = 131) e controles a termo (n= 134).		Baixos níveis de 25 (OH) D em gestantes (com algum parto prematuro anteriormente) não foi associado ao risco de parto prematuro recorrente.

3.4.3 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D, DEFICIÊNCIA INTELECTUAL E AUTISMO

A vitamina D é considerada um neuroesteróide responsável pelo desenvolvimento neurológico, ou seja, a quantidade adequada desse micronutriente durante a gestação pode ser um fator protetor contra algum transtorno cognitivo na criança (CANNELL, 2017). Pesquisadores defendem que o efeito anti-inflamatório da vitamina D é capaz de reduzir a neuro-inflamação consequente de distúrbios cognitivos (HUANG,2015)

Na **tabela 7** é possível observar alguns estudos que encontraram associação positiva entre a deficiência de vitamina D e a ocorrência de transtorno do espectro autista (TEA) e outros distúrbios neurológicos. Em um dos estudos de caso controle realizado com 116 irmãos (58 com TEA e 58 sem o TEA), os indivíduos com TEA apresentaram níveis de 25(OH)D significativamente mais baixos em comparação com os irmãos sem TEA (FERNELL, 2015).

Um outro estudo realizado na Austrália (**tabela 7**) apontou que gestantes com deficiência de vitamina D, que se encontram na 20ª semana de gestação, tem risco aumentado de ter bebês com autismo e outros distúrbios neurológicos. A pesquisa ressalta a importância do acompanhamento da gestante para que não ocorra a deficiência desse micronutriente, e que a exposição adequada ao sol, a suplementação

e a alimentação equilibrada se tornam responsáveis por prevenir o surgimento de neuropatias no feto (VINKHUYZEN, 2017). No entanto, a condução de estudos clínicos é necessária para confirmar esse efeito benéfico da suplementação e determinar a dose ideal.

Tabela 7. Estudos que demonstraram a relação entre a deficiência de vitamina D e a deficiência intelectual e autismo

Fonte	País	Tipo de estudo	População	Tempo	Conclusão
Vinkhuyzen et al (2017)	Holanda	Coorte	Mães (n=9778) e 68 TEA.	4 anos	A deficiência de vitamina D a partir da 20ª semana de gestação foi associada a um risco duas vezes maior do TEA comparado à níveis suficientes.
Fernell et al (2015)	Suécia	Caso Controle	58 pares de irmãos. Irmãos com TEA (n=58) e Irmãos sem TEA (n=58).	-	Os resultados demonstraram que a deficiência de vitamina D pré-natal pode ser um fator de risco para o TEA.
Chen et al (2016)	China	Caso Controle	Crianças que desenvolveram TEA (n=68) e Crianças neurotípicas (n=68). Gestantes (n=136).	7 anos	Níveis séricos de 25 (OH) D maternos mais baixos no primeiro trimestre foram associados com o risco de desenvolvimento nos filhos.
Tylaysky et al (2015)	Estados Unidos	Observacional Longitudinal	Mães (n=1503) e Crianças (n=1503).	6 anos	A quantidade adequada de vitamina D materna durante o segundo trimestre foi positivamente associada com as habilidades de linguagem receptiva em crianças com TEA aos 2 anos de idade.

3.5 FATORES ASSOCIADOS À DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

Diversos fatores podem influenciar a prevalência da deficiência de vitamina D. Entre eles, destaca-se os fatores ambientais, como a pouca ou nenhuma exposição solar em horário adequado e tempo determinado, e uma alimentação insuficiente em vitamina D (DAWODU, 2013; NARCHI, 2010; VINKHUYZEN, 2017).

Outros fatores associados à deficiência de vitamina D são: vestimentas que cobrem o corpo por inteiro ou parcialmente, latitude, pigmentação da pele, uso excessivo de protetor solar, estado nutricional materno prévio (HOLLIS, 2011).

A população de países mais próximos da linha do Equador pode sintetizar vitamina D cutânea com maior intensidade e de maneira saudável entre as 10h da manhã e as 15h da tarde, nos braços e pernas, duas vezes por semana, entre 10 a 15 minutos (HOLICK, 2007). O melhor horário para exposição solar segura seria entre 10h e 13h por 5 e não mais que 15 minutos por dia (HOLICK, 2005). Contudo, a Sociedade Americana de Câncer recomenda que os indivíduos evitem a exposição solar entre 10h e 16h, no intuito de prevenir o câncer de pele, e caso estejam expostos a radiação UVB, a população deve utilizar protetor solar e vestimentas que possam proteger a pele.

Ainda não há estudos que avaliem o melhor horário de exposição solar visando a síntese de vitamina D, no Brasil. Portanto, pesquisas devem ser conduzidas no Brasil para constatar qual o melhor horário de exposição, pois somente assim, os profissionais de saúde poderão oferecer condutas precisas em relação a exposição solar para síntese desta vitamina sem aumentar o risco de câncer. Além disso, até o presente momento, não existem pesquisas sobre a prevalência da deficiência de vitamina D em gestantes no Brasil, apenas em puérperas.

A vestimenta que cobre integralmente ou parcialmente o corpo podem ser um dos fatores associados a deficiência de vitamina D, uma vez que a síntese cutânea demanda a exposição da pele aos raios solares (HOLICK, 2007; HOLLIS, 2011; JAIN, 2011). Outro fator que pode ser relacionado a hipovitaminose D é a ingestão inadequada de nutrientes, pois além da síntese endógena, a vitamina D pode ser obtida por meio da alimentação, portanto uma dieta inadequada pode não fornecer níveis suficientes de vitamina D para o organismo (HOLICK, 2007). Os principais alimentos

fonte de vitamina D são: alguns peixes, carne bovina, ovos, leites integrais e cogumelos (MAEDA, 2014; HOLICK, 2007).

Portanto, a escassez da exposição solar seja decorrente de políticas de prevenção ao câncer ou do uso de vestimentas de acordo com a cultura de cada país e uma dieta pobre em vitamina D, e sem suplementos quando necessário, podem ser considerados os principais fatores que interferem na prevalência de deficiência de vitamina D em gestantes (MAEDA, 2014).

A prevalência da deficiência de vitamina D também pode ser afetada pela latitude, e isso ocorre pois quanto mais distante da linha do equador, menor é a exposição à radiação UVB. Portanto, a síntese cutânea de vitamina D é maior nas regiões de baixa latitude como América do Sul, África, parte da Ásia e da Oceania (LEARY, 2017).

Além da latitude outro fator relevante é o tom de pele do indivíduo. Quanto mais melanina a pele tiver, menor será a capacidade de conversão cutânea da vitamina D (SLOMINSKI, 2014). Indivíduos com a presença de muita pigmentação tem a necessidade de exposição solar aumentada em até dez vezes quando comparados com os indivíduos de pele mais clara devido a capacidade da melanina dissipar os raios UVB (HOLICK, 2007).

Esses fatores podem explicar as diferentes prevalências encontradas nos países e nos grupos estudados, uma vez que, dependendo da região, pode haver maior ou menor síntese de vitamina D. Por este, e todos os motivos observados ao longo do trabalho é que se faz necessário estudos que possam compreender as necessidades de determinada população, e de acordo com as necessidades, haver o desenvolvimento de políticas de acompanhamento, cuidado, suplementação a fim de prevenir as complicações decorrentes da deficiência dessa vitamina, mais especificamente no grupo materno infantil.

4 CONCLUSÃO

A deficiência de vitamina D esteve associada ao aumento do risco de pré-eclampsia, raquitismo e doenças neurocognitivas em estudos observacionais. No entanto, estudos clínicos devem ser desenvolvidos com uma população representativa no intuito de avaliar a real influência de uma suplementação nesse processo e a dose ideal para se prevenir tais doenças. Isso se faz necessário, uma vez que outros fatores podem ser determinantes no desenvolvimento dessas doenças e poderiam ter um impacto superior a da deficiência de vitamina D.

Além disso, considerando a influência da exposição solar sobre as concentrações séricas de 25(OH)D, pesquisas devem ser conduzidas em países ensolarados e com alto risco de câncer para se determinar o horário adequado para a exposição a luz solar.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abedi, P., Mohaghegh, Z., Afshary, P., & Latifi, M. (2013). *The relationship of serum vitamin D with pre-eclampsia in the Iranian women. Maternal & Child Nutrition*, 10(2), 206–212. doi:10.1111/mcn.12058.

Agarwal, N., Faridi, M., Aggarwal, A., & Singh, O. (2010). *Vitamin D Status of term exclusively breastfed infants and their mothers from India. Acta Paediatrica*, 99(11), 1671–1674. doi:10.1111/j.1651-2227.2010.01912.x.

American Cancer Society: Skin cancer facts. Disponível em: <http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/sunanduvexposure/skin-cancer-facts>. Acesso em 25 de maio de 2019.

Aggarwal, V., Seth, A., Marwaha, R. K., Sharma, B., Sonkar, P., Singh, S., & Aneja, S. (2012). *Management of Nutritional Rickets in Indian Children: A Randomized Controlled Trial. Journal of Tropical Pediatrics*, 59(2), 127–133. doi:10.1093/tropej/fms058.

Anderson, P. H., O'Loughlin, P. D., May, B. K., & Morris, H. A. (2005). *Modulation of CYP27B1 and CYP24 mRNA expression in bone is independent of circulating 1,25(OH)2D3 levels. Bone*, 36(4), 654–662. doi:10.1016/j.bone.2005.01.012.

Aranda, N., Ribot, B., Garcia, E., Viteri, F. E., & Arija, V. (2011). *Pre-pregnancy iron reserves, iron supplementation during pregnancy, and birth weight. Early Human Development*, 87(12), 791–797. doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.06.00.

Atkins, G. J., Anderson, P. H., Findlay, D. M., Welldon, K. J., Vincent, C., Zannettino, A. C. W., ... Morris, H. A. (2007). *Metabolism of vitamin D3 in human osteoblasts: Evidence for autocrine and paracrine activities of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3. Bone*, 40(6), 1517–1528. doi:10.1016/j.bone.2007.02.024.

Baca, K. M., Simhan, H. N., Platt, R. W., & Bodnar, L. M. (2016). *Low maternal 25-hydroxyvitamin D concentration increases the risk of severe and mild preeclampsia. Annals of Epidemiology*, 26(12), 853–857.e1.doi:10.1016/j.annepidem.2016.09.01.

Baker, A. M., Haeri, S., Camargo, C. A., Espinola, J. A., & Stuebe, A. M. (2010). *A Nested Case-Control Study of Midgestation Vitamin D Deficiency and Risk of Severe Preeclampsia. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(11), 5105–5109.doi:10.1210/jc.2010-0996.

Baker, A., Haeri, S., Camargo, C., Stuebe, A., & Boggess, K. (2011). *A Nested Case-Control Study of First-Trimester Maternal Vitamin D Status and Risk for Spontaneous Preterm Birth. American Journal of Perinatology*, 28(09), 667–672.doi:10.1055/s-0031-1276731.

Belarmino, Glayriann Oliveira; Moura, Escolástica Rejane Ferreira; Oliveira, Nancy Costa de and FREITAS, Giselle Lima de. Risco nutricional entre gestantes adolescentes. *Acta paul. enferm.* [online]. 2009, vol.22, n.2, pp.169-175. ISSN 0103-2100 doi:10.1590/S0103-21002009000200009.

Bodnar, L. M., Catov, J. M., Simhan, H. N., Holick, M. F., Powers, R. W., & Roberts, J. M. (2007). *Maternal Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Preeclampsia. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(9), 3517–3522.doi:10.1210/jc.2007-0718.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. Pré-natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada – manual técnico/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas – Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Gestação de alto risco: manual técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção   Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 5. ed. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2010. 302 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

Bittar, R. E., da Fonseca, E. B., de Carvalho, M. H. B., Martinelli, S., & Zugaib, M. (2007). *Predicting preterm delivery in asymptomatic patients with prior preterm delivery by measurement of cervical length and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 29(5), 562–567.doi:10.1002/uog.3989.

Bodnar, L. M., Klebanoff, M. A., Gernand, A. D., Platt, R. W., Parks, W. T., Catov, J. M., & Simhan, H. N. (2013). *Maternal Vitamin D Status and Spontaneous Preterm Birth by Placental Histology in the US Collaborative Perinatal Project. American Journal of Epidemiology*, 179(2), 168–176.doi:10.1093/aje/kwt237.

Bodnar, L. M., Simhan, H. N., Catov, J. M., Roberts, J. M., Platt, R. W., Diesel, J. C., & Klebanoff, M. A. (2014). *Maternal Vitamin D Status and the Risk of Mild and Severe Preeclampsia. Epidemiology*, 25(2), 207–214.doi:10.1097/ede.0000000000000039.

Cannell, J. J. (2017). *Vitamin D and autism, what’s new? Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 18(2), 183–193.doi:10.1007/s11154-017-9409-0

Chen, J., Xin, K., Wei, J., Zhang, K., & Xiao, H. (2016). *Lower maternal serum 25(OH) D in first trimester associated with higher autism risk in Chinese offspring. Journal of Psychosomatic Research*, 89, 98–101.doi:10.1016/j.jpsychores.2016.08.013

Choi R, Kim S, Yoo H, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant Korean women: the first trimester and the winter season as risk factors for vitamin D

deficiency. *Nutrients*. 2015;7(5):3427–3448. Published 2015 May 11. doi:10.3390/nu7053427.

Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., & Malanda, B. (2018). *IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045*. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 138, 271–281. doi:10.1016/j.diabres.2018.02.023.

Clifton-Bligh, R. J., McElduff, P., & McElduff, A. (2008). *Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes*. *Diabetic Medicine*, 25(6), 678–684. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02422.x.

Costa, Edina Silva et al. Alterações fisiológicas na percepção de mulheres durante a gestação. *Revista Rene, Fortaleza*, v. 11, n. 2, p. 86-93, abr./jun, 2010.

Dawodu, A., & Wagner, C. L. (2012). *Prevention of vitamin D deficiency in mothers and infants worldwide — a paradigm shift*. *Paediatrics and International Child Health*, 32(1), 3–13. doi:10.1179/1465328111y.000000000.

Dawodu A, Wagner CL. Mother-child vitamin D deficiency: an international perspective. *Arch Dis Child*. 2007;92(9):737–740. doi:10.1136/adc.2007.122689.

Fagen C. Nutrição durante a gravidez e lactação In: MAHAN, L.K.; ESCOTT-STUMP, S. Krause: alimentos nutrição e dietoterapia. 10: ed. São Paulo: Roca, 2002, p. 180-18.

Fernández-Alonso, A. M., Dionis-Sánchez, E. C., Chedraui, P., González-Salmerón, M. D., & Pérez-López, F. R. (2011). First-trimester maternal serum 25-hydroxyvitamin D3 status and pregnancy outcome. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 116(1), 6–9. doi:10.1016/j.ijgo.2011.07.029.

Fernell, E., Bejerot, S., Westerlund, J., Miniscalco, C., Simila, H., Eyles, D., Humble, M. B. (2015). *Autism spectrum disorder and low vitamin D at birth: a sibling control study. Molecular Autism, 6(1), 3*.doi:10.1186/2040-2392-6-3

Friedrich JR, Friedrich BK. Prophylactic Iron Supplementation in Pregnancy: A Controversial Issue. *Biochem Insights*. 2017;10:1178626417737738. Published 2017 Oct 27. doi:10.1177/1178626417737738.

Gernand, A. D., Schulze, K. J., Stewart, C. P., West, K. P., & Christian, P. (2016). Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention. *Nature Reviews Endocrinology, 12(5), 274–289*. doi:10.1038/nrendo.2016.37.

Gustafsson, M. K., Romundstad, P. R., Stafne, S. N., Helvik, A.-S., Stunes, A. K., Mørkved, S., Syversen, U. (2018). *Alterations in the vitamin D endocrine system during pregnancy: A longitudinal study of 855 healthy Norwegian women. PLOS ONE, 13(4), e0195041*.doi:10.1371/journal.pone.019504.1

Hamilton, S. A., McNeil, R., Hollis, B. W., Davis, D. J., Winkler, J., Cook, C., ... Wagner, C. L. (2010). *Profound Vitamin D Deficiency in a Diverse Group of Women during Pregnancy Living in a Sun-Rich Environment at Latitude 32°N. International Journal of Endocrinology, 2010, 1–10*.doi:10.1155/2010/917428.

Hewison M, Adams JS. Vitamin D insufficiency and skeletal development in utero. *J Bone Miner Res*. 2010; 25(1):11–13.

Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics(FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;131 Suppl 3:S173-211.

Holick, M. F. (2007). *Vitamin D Deficiency*. *New England Journal of Medicine*, 357(3), 266–281. doi:10.1056/nejmra070553.

Holick, M. F. (2017). *The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention*. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 18(2), 153–165. doi:10.1007/s11154-017-9424-1.

Holick M. F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2062–2072. doi:10.1172/JCI29449.

Holick, M. F. (2005). *The Vitamin D Epidemic and its Health Consequences*. *The Journal of Nutrition*, 135(11), 2739S–2748S. doi:10.1093/jn/135.11.2739s.

Holmes, V. A., Barnes, M. S., Alexander, H. D., McFaul, P., & Wallace, J. M. W. (2009). *Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study*. *British Journal of Nutrition*, 102(06), 876. doi:10.1017/s0007114509297236.

Hollis, B. W., Johnson, D., Hulsey, T. C., Ebeling, M., & Wagner, C. L. (2011). *Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness*. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(10), 2341–2357. doi:10.1002/jbmr.463.

Hosseini-nezhad, A., & Holick, M. F. (2012). *Optimize dietary intake of vitamin D*. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 15(6), 567–579. doi:10.1097/mco.0b013e3283594978.

Hosseini-nezhad, A., & Holick, M. F. (2013). *Vitamin D for Health: A Global Perspective*. *Mayo Clinic Proceedings*, 88(7), 720–755. doi:10.1016/j.mayocp.2013.05.011.

Huang YN, Ho YJ, Lai CC, Chiu CT, Wang JY. 1,25- dihydroxyvitamin D3 attenuates endotoxin-induced production of inflammatory mediators by inhibiting MAPK activation in primary cortical neuron-glia cultures. *J Neuroinflammation*. 2015;12:147.

Imbard, A., Benoist, J.-F., & Blom, H. (2013). *Neural Tube Defects, Folic Acid and Methylation. International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(9), 4352–4389. doi:10.3390/ijerph10094352.

Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington: National Academies Press; 2011.

Jain V, Gupta N, Kalaivani M, Jain A, Sinha A, Agarwal R. *Vitamin D deficiency in healthy breastfed term infants at 3 months & their mothers in India: seasonal variation & determinants. Indian J Med Res*. 2011;133(3):267–273.

Jang H, Serra C. Nutrition Epigenetics, and Diseases. *Clin Nutr Res*. 2014;3:1-8.

Javaid, M., Crozier, S., Harvey, N., Gale, C., Dennison, E., Boucher, B., Cooper, C. (2006). *Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. The Lancet*, 367(9504), 36–43. doi:10.1016/s0140-6736(06)67922-1.

Kaushal, M., & Magon, N. (2013). *Vitamin D in pregnancy: A metabolic outlook. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(1), 76. doi:10.4103/2230-8210.107862.

Khaing, W., Vallibhakara, S. A.-O., Tantrakul, V., Vallibhakara, O., Rattanasiri, S., McEvoy, M., Thakkinstian, A. (2017). *Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Nutrients*, 9(10), 1141. doi:10.3390/nu9101141.

Kogawa, M., Anderson, P. H., Findlay, D. M., Morris, H. A., & Atkins, G. J. (2010). *The metabolism of 25-(OH)vitamin D3 by osteoclasts and their precursors regulates the differentiation of osteoclasts. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 121(1-2), 277–280. doi:10.1016/j.jsbmb.2010.03.048.

Kutluk, G. (2002). *Comparisons of Oral Calcium, High Dose Vitamin D and a Combination of These in the Treatment of Nutritional Rickets in Children. Journal of Tropical Pediatrics*, 48(6), 351–353. doi:10.1093/tropej/48.6.351.

Leary, P. F., Zamfirova, I., Au, J., & McCracken, W. H. (2017). *Effect of Latitude on Vitamin D Levels. The Journal of the American Osteopathic Association*, 117(7), 433. doi:10.7556/jaoa.2017.089.

Maeda SS, Borba VZ, Camargo MB, Silva DM, Borges JL, Bandeira F, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58: 411-33.

McMillen IC, MacLaughlin SM, Muhlhausler BS, Gentili S, Duffield JL, Morrison JL. Developmental origins of adults health and disease: the role of periconceptional and fetal nutrition. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;102:82-9.

Misra, M., Pacaud, D., Petryk, A., Collett-Solberg, P. F., & Kappy, M. (2008). Vitamin D Deficiency in Children and Its Management: Review of Current Knowledge and Recommendations. *PEDIATRICS*, 122(2), 398–417. doi:10.1542/peds.2007-1894.

Mousa, A., Naqash, A., & Lim, S. (2019). *Macronutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence. Nutrients*, 11(2), 443. doi:10.3390/nu11020443.

Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):205–232. doi:10.1016/j.ecl.2013.09.010.

Mulligan, M. L., Felton, S. K., Riek, A. E., & Bernal-Mizrachi, C. (2010). *Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 202(5), 429.e1–429.e9. doi:10.1016/j.ajog.2009.09.002.

Narchi, H., Kochiyil, J., Zayed, R., Abdulrazzak, W., & Agarwal, M. (2010). *Maternal vitamin D status throughout and after pregnancy. Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 30(2), 137–142. doi:10.3109/01443610903315652.

Naeem Z. Vitamin d deficiency an ignored epidemic. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2010;4(1):V–VI.

Nizami, H. L., Katare, P., Prabhakar, P., Kumar, Y., Arava, S. K., Chakraborty, P., Banerjee, S. K. (2019). Vitamin D deficiency in rats causes cardiac dysfunction by inducing myocardial insulin resistance. *Molecular Nutrition & Food Research*, 1900109. doi:10.1002/mnfr.201900109.

Organização Pan-Americana da Saúde. Ministério da Saúde. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Sociedade Brasileira de Diabetes Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. Brasília, DF: OPAS, 2016.

Palacios, C., & Gonzalez, L. (2014). *Is vitamin D deficiency a major global public health problem? The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 144, Peres GM, Mariana M, Cairrão E. Pre-Eclampsia and Eclampsia: An Update on the Pharmacological Treatment Applied in Portugal. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2018;5(1):3. Published 2018 Jan 17. doi:10.3390/jcdd5010003 138–145. doi:10.1016/j.jsbmb.2013.11.003.

Peters, Barbara Santarosa Emo. *Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes - Vitamina D*/ ILSI Brasil International Life Sciences Institute do Brasil (2014).

Prado, M. R. M. C. do, Oliveira, F. de C. C., Assis, K. F., Ribeiro, S. A. V., Prado Junior, P. P. do, Sant'Ana, L. F. da R., Franceschini, S. do C. C. (2015). *Prevalência de deficiência de vitamina D e fatores associados em mulheres e seus recém-nascidos no período pós-parto. Revista Paulista de Pediatria, 33(3), 286–293.*doi:10.1016/j.rpped.2015.01.006.

Shand, A., Nassar, N., Von Dadelszen, P., Innis, S., & Green, T. (2010). Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 117(13), 1593–1598.* doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02742.x.

Shibata, M., Suzuki, A., Sekiya, T., Sekiguchi, S., Asano, S., Udagawa, Y., & Itoh, M. (2011). *High prevalence of hypovitaminosis D in pregnant Japanese women with threatened premature delivery. Journal of Bone and Mineral Metabolism, 29(5), 615–620.*doi:10.1007/s00774-011-0264-x.

Slominski, A., & Postlethwaite, A. E. (2015). *Skin Under the Sun: When Melanin Pigment Meets Vitamin D. Endocrinology, 156(1), 1–4.*doi:10.1210/en.2014-1918.

Leary, P. F., Zamfirova, I., Au, J., & McCracken, W. H. (2017). *Effect of Latitude on Vitamin D Levels. The Journal of the American Osteopathic Association, 117(7), 433.* doi:10.7556/jaoa.2017.089.

Thorp, J., Camargo, C., McGee, P., Harper, M., Klebanoff, M., Sorokin, Y. (2012). *Vitamin D status and recurrent preterm birth: a nested case-control study in high-risk women. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 119(13), 1617–1623.* doi:10.1111/j.1471-0528.2012.03495.x.

Tripkovic, L., Lambert, H., Hart, K., Smith, C. P., Bucca, G., Penson, S., ... Lanham-New, S. (2012). *Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(6), 1357–1364. doi:10.3945/ajcn.111.031070.

Trumbo, P. et al. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. *Journal of the American Dietetic Association*, v. 101, p. 294-301, 2001.

Tylavsky, F., Kocak, M., Murphy, L., Graff, J., Palmer, F., Völgyi, E., Ferry, R. (2015). *Gestational Vitamin 25(OH)D Status as a Risk Factor for Receptive Language Development: A 24-Month, Longitudinal, Observational Study. Nutrients*, 7(12), 9918–9930. doi:10.3390/nu7125499.

Van Driel, M., Koedam, M., Buurman, C. J., Hewison, M., Chiba, H., Uitterlinden, A. G., Van Leeuwen, J. P. T. M. (2006). *Evidence for auto/paracrine actions of vitamin D in bone: 1 α -hydroxylase expression and activity in human bone cells. The FASEB Journal*, 20(13), 2417–2419. doi:10.1096/fj.06-6374fje.

Viljakainen, H. T., Saarnio, E., Hytinen, T., Miettinen, M., Surcel, H., Mäkitie, O., Lamberg-Allardt, C. (2010). *Maternal Vitamin D Status Determines Bone Variables in the Newborn. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(4), 1749–1757. doi:10.1210/jc.2009-1391.

Vinkhuyzen AAE, Eyles DW, Burne THJ, et al. Gestational vitamin D deficiency and autism spectrum disorder. *BJPsych Open*. 2017;3(2):85–90. Published 2017 Apr 10. doi:10.1192/bjpo.bp.116.004077.

Vitolo, M. R. Recomendações nutricionais para gestantes. In: VITOLO, M. R. (Eds.). *Nutrição da gestação ao envelhecimento*. Rio de Janeiro: Rubio, 2008b, p. 67-81.

Wayhs M. C. Vitamina D – ações além do metabolismo do cálcio. 38 *Rev Med Minas Gerais* 2011; 21 (3 Supl 1): S1-S144.

Xu, L., Lee, M., Jeyabalan, A., & Roberts, J. M. (2014). *The relationship of hypovitaminosis D and IL-6 in preeclampsia*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 210(2), 149.e1–149.e7. doi:10.1016/j.ajog.2013.09.037.

Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, et al. (2008) Maternal Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and the Risk for Gestational Diabetes Mellitus. *PLoS ONE* 3(11): e3753. doi:10.1371/journal.pone.0003753.